

Literatur

- 1 Teil der Diplomarbeit *M. Stefanich*, Universität Wien 1984.
- 2 G. Buchbauer, A. Fischlmayr, E. Haslinger, W. Robien, H. Völlenkle und C. Wassmann, *Monatsh. Chem.* **115**, 739 (1984).
- 3 J. Stanek, *Chem. Listy* **46**, 110 (1952).
- 4 N. Barbulescu, *Rev. Chim. Acad. Repub. Pop. Roum.* **7**, 45 (1956) und weitere in Lit.²⁾ zit. Lit.
- 5 J. Plesek und P. Munk, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **22**, 1596 (1957).
- 6 N. Barbulescu und A. Nicolae, *Rev. Chim. Acad. Repub. Pop. Roum.* **24**, 592 (1973).
- 7 S. Julia und D. Varech, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 1127.

[Ph 939]

Arch. Pharm. (Weinheim) **318**, 634–639 (1985)

Umlagerung von 10,11-Epoxycarbamazepin zu schwefelhaltigen Acridin-Derivaten

Thomas Scholl und Hermann J. Roth^{*-)}

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 53 Bonn-Endenich und

^{*)}Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 8, 74 Tübingen
Eingegangen am 6. April 1984

Es werden zwei Verfahren zur Umlagerung von Epoxycarbamazepin (**1**) zu den 9,10-Dihydroacridinthioacetalen **3** und **4** bzw. ein Verfahren zur Darstellung eines O,S-Acetalen **5** beschrieben. Anschließend wird über die Oxidation zu den Sulfoxiden **8** und **9** und den Sulfonen **10** und **11** berichtet.

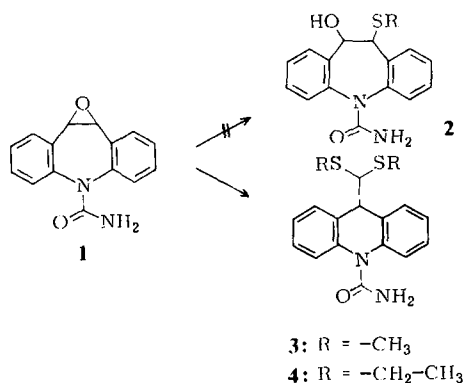
Rearrangement of 10,11-Epoxycarbamazepine to Sulfur-Containing Acridine Derivatives

Two procedures are described for the rearrangement of epoxycarbamazepine (**1**) to the 9,10-dihydroacridinthioacetals **3** and **4**. Furthermore a procedure is reported that leads to the O,S-acetal **5**. Syntheses of the sulfoxides **8**, **9** and of the sulfones **10**, **11** are described.

Im Zusammenhang mit der Synthese schwefelhaltiger Carbamazepin-Metabolite¹⁾ beschäftigen wir uns mit der Einführung von Alkylthiogruppen, ausgehend von 10,11-Epoxycarbamazepin (**1**). Dabei sollten durch Öffnung des Epoxidringes mit Thiolen β -Hydroxythioether vom Typ **2** entstehen. Läßt man aber Methyl- oder Ethyl-thiol in

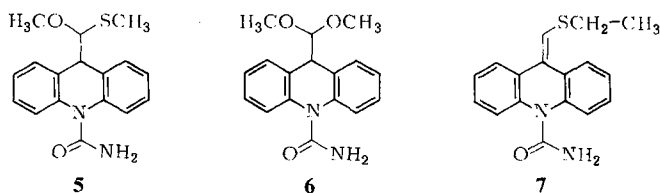
Gegenwart von Toluolsulfonsäure auf **1** einwirken, so entstehen nicht die erwünschten β -Hydroxythioether **2**, sondern die ringverengten Thioacetale **3** und **4**. Das gleiche Ergebnis erhält man bei Verwendung des Systems Toluolsulfonsäure/Eisessig/Thiol.

Schema 1



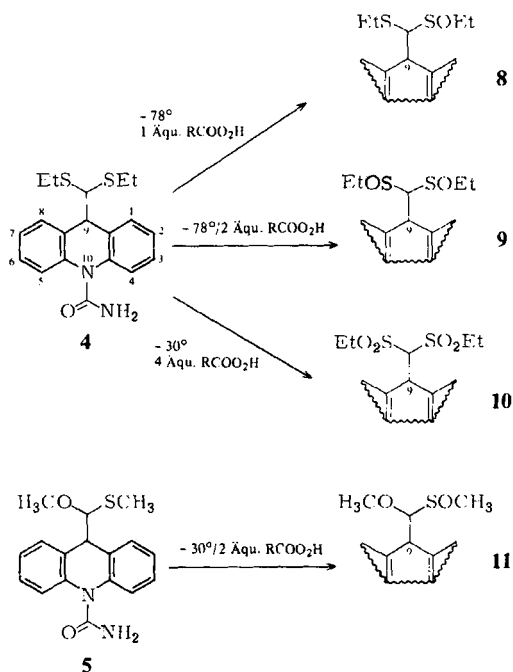
Gibt man den Katalysator Toluolsulfonsäure in eine siedende Lösung von **1** und Methylthiol (molares Verhältnis) so entsteht das gemischte O,S-Acetal **5**. **5** ist auch bei der Darstellung von **3** als Nebenprodukt zu finden, wie aus DC-Vergleichen hervorgeht. Das O,O-Acetal **6** kann bei der Gewinnung von **5** als Nebenprodukt ¹HNMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Als weiteres Nebenprodukt kann der Thioenolether **7** sc bei der Darstellung von **4** abgetrennt und charakterisiert werden.

Schema 2



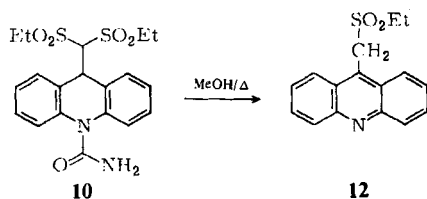
Da neben Dihydroacridinen auch Acridane pharmakologisch interessant erscheinen²⁾, sollte versucht werden, weitere Thioenolether vom Typ **7** zu erhalten. Als geeignete Edukte werden in der Literatur³⁻⁵⁾ entsprechende Sulfoxide und Sulfone genannt, die durch Thermolyse oder basenkatalysierte Spaltung Thioenolether liefern. Durch selektive Oxidation des Thioacetals **4** mit verschiedenen Äquivalenten *m*-Chlorperbenzoesäure werden das Monosulfoxid **8**, das Disulfid **9** und das Disulfon **10** dargestellt. Das Monosulfon **11** erhält man aus dem gemischten O,S-Acetal **5**.

Schema 3



Beim Versuch, das Disulfon **10** umzukristallisieren, bildet sich unter Abspaltung eines Ethylsulfonylrestes und der Carboxamidgruppe das 9-(Ethylsulfonyl)methylacridin (**12**).

Schema 4



Die Thermolyse des Monosulfons **8** bei 110° führt ebenfalls über die Stufe des Thioenolethers hinaus. Dabei entsteht, wie das MS-Spektrum zeigt, ein komplexes Gemisch aus sauerstoffhaltigen Verbindungen sowie des analogen 9-(Ethylthio)methylacridins. Weitere Versuche, mit **11** unter basischen Bedingungen bei höherer Temperatur die gewünschte Eliminierung zu erreichen, liefern ebenfalls komplexe, bisher nicht weiter untersuchte Gemische.

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzapparat nach Totoli, uncorr.

IR: Beckmann Spektrometer IR-33. $^1\text{H-NMR}$: Varian T 60, Brucker W-90. $^{13}\text{C-NMR}$: CFT 80 A. MS: MS 30, MS 9 (A.E.I.) 70 eV, Hochauflösung, Probenaufgabe über Direkteinlaß (170° oder 180°). UV: Perkin-Elmer 550 S.

9-(Dimethylthio)methyl-9,10-dihydroacridin-10-carboxamid (3)

Methode A: 4,0 g (0.0158 mol) **1** werden in Chloroform gelöst und auf -30° gekühlt. Zu dieser Lösung werden 2,37 g (0,047 mol) überschüssiges Methylthiol und 2,7 g (0,0158 mol) Toluolsulfonsäure hinzugegeben. Die Lösung wird zuerst am auf -30° gekühlten Rückflußkühler langsam unter Rühren auf Raumtemp. erwärmt. Nach 1 h wird langsam auf 40° und 1 weitere h zum Sieden erhitzt. Ausb.: 2,43 g (46,4 %).

Methode B: 2.0 g (7 mmol) **1** werden mit 0.5 g (0.01 mol) Methylthiol unter Kühlung bei -30° versetzt. Zu dieser Lösung wird eine eiskalte Mischung von 1.33 g (7 mmol) p-Toluolsulfonsäure in 28 ml Eisessig hinzugegeben. Die Mischung wird 20 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend mit Chloroform und Natriumcarbonat versetzt. Die Chloroformphase wird abgetrennt, getrocknet und eingeeengt. Ausb.: 0.6 g (23 %), Schmp.: 131° (Ether/n-Hexan). IR: 1365 (NH-Deformation), 1470 s, 1490 w, 1590 m (CC-Valenz), 1675 s (CO-Valenz), 2850 w, 2910 m (S-Methyl, CH-Valenz), 3010 w, 3060 w, 3120 w, 3210 m, 3290 m, 3340 w, 3440 w, $3480\text{ cm}^{-1}\text{m}$ (NH-Valenz). UV: $\lambda_{\text{max}} = 203,5\text{--}204$; 256–258 nm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.95 (s, 6H, S-Methyl), 3.7 (d, J = 8 Hz, 1H, H_1), 4.1 (d, J = Hz, 1H, H_2), 5.1 (br s, 2H, Carboxamid), 7.2–7.5 (m, 6 arom. H), 7.6–7.8 (m, 2 arom. H). MS: M^+ m/c 330 (3 %), $-\text{SCH}_3$ 283 (20 %), $-\text{HCNO}$ 239 (30 %), $-\text{CH}_3\text{SCN}$ 193 (20 %); $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{S}_2$ 223 (88 %), $-\text{HCNO}$ 180 (100 %) $\text{M}^+ - \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_{20}$ 107 (10 %).

9-(Diethylthio)methyl-9,10-dihydroacridin-10-carboxamid (4)

Methode A: 4.0 g (0.015 mol) **1** werden mit 2.8 g (0.045 mol) überschüssigem Ethylthiol in Chloroform versetzt. Anschließend werden 2.58 g (0.015 mol) Toluolsulfonsäure hinzugegeben und gerührt. Nach 30 min bei Raumtemp. wird auf 40° erwärmt. Nach 2 h Reaktionszeit wird mit Wasser ausgeschüttelt und die Chloroformphase über Natriumsulfat getrocknet. Ausb.: 2.7 g (48,3 %). Schmp.: 156° (Ethanol/Ether).

Methode B: 6.6 g (0.026 mol) **1** werden mit 6.4 g (0.1 mol) überschüssigem Ethylthiol versetzt. Dazu werden 20 ml Eisessig und 4.5 g (0.026 mol) Toluolsulfonsäure hinzugegeben und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird auf Eiswasser gegossen und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die wäßrige Phase wird mit Chloroform extrahiert und dann mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb.: 5.1 g (55 %). Schmp.: 156° (Ethanol/Ether). IR: 1370 s (NH-Deformation), 1670 s (CO-Carbonyl), 2860 w, 2910 m, 2960 m (S-Ethyl), $3470\text{ cm}^{-1}\text{s}$ (NH-Valenz). UV: $\lambda_{\text{max}} = 202.5\text{--}203$, sh 241 nm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.1 (t, 6H, S-Ethyl), 2.4 (q, 4H, SCH_2), 3.9 (d, 1H, $\text{J}_{1,2} = 8$ Hz, H_1), 4.1 (d, 1H, $\text{J}_{2,1} = 8$ Hz, H_2), 5.6 (br s, 2H, Carboxamid), 7.1–7.5 (m, 6 arom. H), 7.5–7.8 (m, 2 arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = C-1 14.09, C-2 25.90, C-3 35.77, C-4 51.40, C-5 134.20, C-6 129.70, C-7 125.10, C-8 127.90, C-9 124.47, C-10 138.90, C-11 155.81.

MS: M^+ m/c 358 (11 %), $-\text{HCNO}$ 315 (10 %), $-\text{C}_5\text{H}_{11}\text{S}_2$ 180 (100 %), $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{S}$ 297 (10 %), $-\text{C}_2\text{H}_5$ 267 (1 %), $-\text{CS}$ 223 (30 %), $-\text{HCNO}$ 180 (100 %), $\text{M}^+ - \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ 122 (5 %).

9-(Methyloxy-methylthio)methyl-9,10-dihydroacridin-10-carboxamid (5)

2.0 g (7,9 mmol) **1** werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und auf -30° gekühlt. Anschließend werden

0.38 g (7.9 mmol) einkondensiertes Methylthiol hinzugesetzt und die Lösung am auf -30° gekühlten Rückflußkühler erhitzt. Zu dieser Lösung werden 0.38 g (2 mmol) Toluolsulfonsäure in 10 ml Dichlormethan in der Siedehitze langsam hinzugetropt und dann 1 weitere h gekocht. Die Lösung wird mit Wasser versetzt und ausgeschüttelt. Die getrocknete organische Phase wird auf eine Filtriersäule (Kieselgel) gegeben und mit Chloroform eluiert. Ausb.: 0.63 g (25 %). Schmp.: 127° . IR: 1370s (NH-Deformation) 16 O S, 16 O S (CO-Valenz) 2810 w, 2920 w, 2980 w (S-Methyl), 3480 cm^{-1} (NH-Valenz). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.95 (s, 3H, SCH_3), 3.2 (s, 3H, OCH_3), 4.2 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H, H_1), 4.3 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H, H_2), 5.0 (br s, 2H, Carboxamid), 7.2–7.5 (m, 6 arom. H), 7.6–7.8 (m, 2 arom. H). MS: M^+ m/c 314 (10 %), $-\text{OCH}_3$ 283 (2 %), $-\text{H}_2\text{CNO}$ 239 (6 %), $-\text{C}_2\text{H}_4\text{S}$ 180 (100 %); $\text{M}^+ - \text{SCH}_3$ 267 (28 %), $-\text{CH}_3$ 251 (21 %), $-\text{CO}$ 223 (92 %), $^1\text{HCNO}$ 180 (100 %), $\text{M}^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ 91 (20 %).

$^1\text{H-NMR}$ -Nachweis von **6** (CDCl_3): δ (ppm) = 3.3 (s, 6H, OCH_3), 4.05 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 1H, H_1), 4.25 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 1H, H_2), 5.0 (ers, 2H, Carboxamid), 7.2–7.5 (m, 6 arom. H), 7.6–7.8 (2 arom. H).

9-(Ethylthio)methylidenacridin-10-carboxamid (**7**)

7.5 g (0.0296 mol) **1** werden mit 7.2 g (0.0116 mol) überschüssigem Ethylthiol und 5.1 g (0.029 mol) Toluolsulfonsäure in ca. 50 ml Eisessig versetzt. Nach 24 h wird Chloroform zugegeben und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Zu der abgetrennten organischen Phase wird etwas Kieselgel hinzugegeben und eingeengt. Das auf Kieselgel aufgezogene Rohprodukt wird auf eine Niederdrucksäule gegeben und mit Chloroform/Essigester (9 : 1) eluiert. Beim ersten Produkt handelt es sich um **4**, das zweite stellt **7** dar, Schmp.: 132° . IR: 1370 s (NH-Deformation), 1670 s (Co-Valenz), 2910 m, 2910 m (S-Ethyl), 3460 cm^{-1} (NH-Valenz). UV: $\lambda_{\text{max}} = 307.5\text{--}309$, sh 236 nm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.2 (t, 3H, S-Ethyl), 2.3 (q, 2H, S- CH_2), 4.5 (s, 1H = ^1HSR), 5.0 (br s, 2H, Carboxamid), 7.2–7.7 (m, 8 arom. H). MS: M^+ m/c 296 (35 %), $-\text{SH}$ 263 (30 %), $-\text{HCNO}$ 220 (5 %), $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{H}$ 193 (25 %); $\text{M}^+ - \text{HCNO}$ 253 (15 %), $-\text{C}_2\text{H}_5$ 224 (10 %), $-\text{C}=\text{S}$ 180 (100 %).

9-(Ethylthio-ethylsulfanyl)methyl-9,10-dihydroacridin-10-carboxamid (**8**)

1.0 g (2.7 mmol) **4** werden in Chloroform gelöst und auf -78° vorgekühlt. Zu dieser Lösung werden 0.52 g (3 mmol) m-Chlorperbenzoesäure langsam hinzugetropt. Die Lösung wird bei dieser Temp. über Nacht gerührt. Zu der noch tiefgekühlten Lösung werden eine 10proz. Lösung von Natriumthiosulfat und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzugegeben. Die Chloroformphase wird nochmals mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird über eine kleine Filtriersäule (Kieselgel) gegeben und dann aus Methanol umgefällt. Ausb.: 0.8 g (77 %), Schmp.: 154° . IR: 1025 m (SO), 1570 s (NH-Deformation), 1690 s (CO-Carbonyl), 2860 w, 2930 w (S-Ethyl, SO-Ethyl) 3460 cm^{-1} w (NH- und CH-Valenz). UV: $\lambda_{\text{max}} = 201.5\text{--}202$, 240–242, 278–282 nm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.8 (t, 3H, SO-Ethyl), 1.4 (t, 3H, SO-Ethyl), 2.2 (q, 2H, SCH_2), 2.7 (dddd, 1H, $J_{3,4} = 8\text{ Hz}$, $J_{3,5} = 6\text{ Hz}$, $J_{3,6} = 6\text{ Hz}$, $J_{3,7} = 6\text{ Hz}$), 3.2 (dddd, 1H, $J_{4,3} = 8\text{ Hz}$, $J_{4,5} = 6\text{ Hz}$, $J_{4,6} = 6\text{ Hz}$, $J_{4,7} = 6\text{ Hz}$), 3.7 (d, 1H, $J_{1,2} = 4\text{ Hz}$, H_1), 4.9 (d, 1H, $J_{2,1} = 4\text{ Hz}$, H_2), 5.2 (br s, 2H, Carboxamid), 7.1–7.4 (m, 5 arom. H), 7.5–7.8 (m, 2 arom. H), 7.8–8.0 (m, 1 arom. H). MS: M^+ m/c 274 (21 %), $-\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}$ 296 (30 %), $-\text{HCNO}$ 263 (1 %), $-\text{C}_2\text{H}_5\text{SCH}$ 190 (100 %) $\text{M}^+ - \text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ 151 (10 %).

9-(Diethylsulfanyl)methyl-9,10-dihydroacridin-10-carboxamid (**9**)

1.0 g (2 mmol) **4** werden in Chloroform gelöst und auf -78° vorgekühlt. Zu dieser Lösung werden 1.1 g (6 mmol) m-Chlorperbenzoesäure in Chloroform langsam hinzugetropt. Die Lösung wird über Nacht bei dieser Temp. gehalten. Anschließend wird zu der noch tiefgekühlten Lösung 10proz.

Natriumthiosulfat- und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzugegeben. Die Chloroformphase wird nochmals mit Wasser gewaschen, dann getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird über eine Filtriersäule (Kieselgel) gereinigt und aus Methanol umgefällt. Ausb.: 0.8 g (74 %), Schmp.: 147°. IR: 1020 s (SO), 1370 s (NH-Deformation), 1690 s (CO-Carbonyl), 2920 w, 2970 w (SO-Ethyl), 3360 cm^{-1} m (NH). UV: λ max = 236–237, 278,5–281 nm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.1 (t, 3H, SO-Ethyl), 1.9 (t, 3H, SO-Ethyl), 2.3 (q, 2H, H_8 ; H_9), 2.9 (dddd, 1H, $J_{3,4} = 8$ Hz, $J_{3,5} = 6$ Hz, $J_{3,6} = 6$ Hz, $J_{3,7} = 6$ Hz), 3.1 (dddd, 1H, $J_{4,3} = 8$ Hz, $J_{4,5}; 4,6; 4,7 = 6$ Hz), 3.9 (d, 1H, $J_{1,2} = 5$ Hz, H_1), 5.1 (d, 1H, $J_{2,1} = 5$ Hz, H_2), 5.2 (br s, 2H, Carboxamid), 7.2–7.6 (m, 5 arom. H), 7.6–7.7 (m, 1 arom. H), 7.8–8.0 (m, 2 arom. H). MS: M^+ m/c 390 (0 %), $-\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}$ 313 (5 %), $-\text{HCNO}$ 269 (50 %), C_2H_5 , $-\text{SO}$ 192 (100 %).

9-(Diethylsulfonyl)methyl-9,10-dihydroacridin-10-carboxamid (10)

0.83 g (0.023 mol) **4** werden in Chloroform gelöst und auf -40° vorgekühlt. Zu dieser Lösung werden 1.8 g (0.01 mol) m-Chlorperbenzoesäure in Chloroform langsam hinzuge tropft. Nach 5 h Reaktionszeit wird die Lösung auf -20° erwärmt und über Nacht bei dieser Temp. gerührt. Die reduktive Aufarbeitung erfolgt mit 10proz. Natriumthiosulfat-Lösung, ges. Natriumhydrogencarbonat und Wasser. Die Chloroformphase wird eingedampft. Ausb.: 0.63 g (64 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (Rohprodukt): δ (ppm) = 1.5 (t, 6H, SO_2 -Ethyl), 2.7–3.5 (m, 4H, SO_2CH_2), 4.6 (d, 1H, $J_{1,2} = 5$ Hz, H_1), 5.4 (br s, 2H, Carboxamid), 5.5 (d, 1H, $J_{2,1} = 5$ Hz, H_2), 7.2–8.0 (m, 7 arom. H), 8.2–8.4 (m, 1 arom. H).

9-(Methoxy-methylsulfonyl)methyl-9,10-dihydroacridin-10-carboxamid (11)

0.152 g (0.6 mmol) **5** werden in Chloroform gelöst und auf -30° vorgekühlt. Zu dieser Lösung werden langsam 0.31 g (1 mmol) m-Chlorperbenzoesäure hinzuge tropft und über Nacht bei dieser Temp. gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt mittels Natriumthiosulfat- und Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die abgetrennte organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Ausb.: 0.14 g (68 %), Schmp.: 175° . IR: 1130 s, 1290 s (SO_2), 1370 s (NH-Deformation), 1675 s, 1690 m (CO-Carbonyl), 2050 w, 2900 w, 2940 w, 2980 w (S-Methyl, O-Methyl), 3340 s, 3410 vw, 3450 cm^{-1} s (NH-Valenz). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.5 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.4 (s, 3H, OCH_3), 4.3 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H_1), 4.6 (d, $J = 4$ Hz, H_2), 5.6 (br s, 2H, Carboxamid), 7.1–7.8 (m, 8 arom. H). MS: M^+ c/m 347 (15 %), $-\text{CH}_3\text{SO}_2$ 267 (70 %), $-\text{H}$ 266 (55 %), $-\text{CH}_3$ 251 (19 %), $-\text{HCO}$ 223 (10 %), $-\text{HCNO}$ 180 (100 %).

9-(Ethylsulfonyl)methyl-acridin (12)

Aus **10** durch Umkristallisation aus Methanol. Schmp.: 234° . IR: 1130 s, 1300 s (Sulfon), 1520 m, 1550 m, 1610 w (CC-Valenz), 2980 w, 2990 w (Alkyl), 3040 cm^{-1} w (CH-Valenz). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ (ppm) = 1.4 (t, 3H, SO_2 -Ethyl), 3.3 (q, 2H, SO_2CH_2), 5.5 (s, 2H, CH_2CO_2), 7.6–8.5 (m, 8 arom. H). MS: M^+ m/c 285 (10 %), $-\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_2$ 192 (100 %).

Literatur

- 1 Th. Scholl und H. J. Roth, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 624 (1985).
- 2 E. D. Ariens, Drug Design, Vol. I–V, Academic Press, New York 1971–1975.
- 3 B. M. Trost, Acc. Chem. Res. 1978, 453.
- 4 J. Hofmann und A. Schrieschen, Chem. Ind. (London) 1963, 1234.
- 5 J. Hofmann und A. Schrieschen, J. Am. Chem. Soc. 86, 1561 (1964).